

## TỐI ƯU HOÁ CÔNG THỨC GEL DICLOFENAC DIETHYLAMIN

Huỳnh Thị Như Quỳnh, Hoàng Thị Thu Huyền,  
Huỳnh Văn Chung, Lê Trung Khoáng\*

Khoa Dược, Đại học Buôn Ma Thuột

\* Email: trungkhoang@gmail.com

*Ngày nhận bài: 21/3/2022; ngày hoàn thành phản biện: 31/3/2022; ngày duyệt đăng: 4/8/2022*

### TÓM TẮT

Mục tiêu của nghiên cứu là tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin, nghiên cứu sử dụng thiết kế Box-Behnken với 3 yếu tố là: nồng độ carbopol, tỷ lệ ethanol/propylenglycol (EtOH/PG) và lượng triethanol amin (TEA); mỗi yếu tố được đánh giá tại 3 mức (thấp, trung bình, cao). Biến phụ thuộc là lượng hoạt chất giải phóng sau 4 giờ và độ nhớt. Kết quả cho thấy, với nồng độ carbopol 8,75%, lượng TEA 2 g, tỷ lệ EtOH/PG là 2/1 cho kết quả tối ưu theo hàm kỳ vọng. Để kiểm chứng, tiến hành bào chế lặp lại công thức tối ưu 3 lần, đánh tốc độ giải phóng hoạt chất sau 4 giờ và độ nhớt, kết quả cho thấy sự khác biệt không đáng kể giữa thực nghiệm và dự đoán (5%). Kết quả đánh giá tính thấm qua da chuột cho thấy, tốc độ giải phóng hoạt chất của công thức tối ưu và gel đối chứng là tương đương nhau ( $f_2 = 81,31\%$ ).

**Từ khoá:** carbopol, diclofenac diethylamin, gel, tối ưu hoá.

### 1. MỞ ĐẦU

Viêm là một chuỗi các phản ứng xảy ra tại một vùng trong cơ thể, khi bị kích thích bởi các tác nhân gây viêm (vi khuẩn, virus, vi nấm, các tác nhân lý hóa khác...). Viêm là phản ứng có lợi để bảo vệ cơ thể, nhưng trong nhiều trường hợp, khi phản ứng viêm xảy ra quá mạnh sẽ gây ra tổn thương, hoại tử tại vị trí viêm. Các nhóm thuốc điều trị viêm được sử dụng khá đa dạng về dược chất cũng như dạng bào chế. Trong đó, nhóm kháng viêm không steroid (NSAIDs) thường được sử dụng để điều trị đau cấp tính và đau mãn tính. Nhưng việc sử dụng NSAIDs lâu dài bằng đường uống có thể bị hạn chế bởi tác dụng phụ như độc tính với dạ dày, gan, thận và có nguy cơ một số bệnh tim mạch [1]. Chính vì vậy, trong những trường hợp tổn thương ngoại biên có thể sử dụng dạng bào chế dùng ngoài để làm giảm những tác dụng không mong muốn trên.

### *Tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin*

Diclofenac là dẫn xuất của acid phenylacetic thuộc nhóm thuốc NSAIDs, có tác dụng ức chế cyclooxygenase mạnh. Ngoài dạng viên uống, diclofenac còn được bào chế dưới dạng dùng ngoài da để điều trị đau và viêm trong các bệnh lý viêm xương khớp và các chấn thương mô mềm [1]. Có hai dạng muối diclofenac thường được sử dụng bào chế các chế phẩm dưới dạng bôi ngoài da là: Gel diclofenac natri và gel diclofenac diethylamin (DDEA). Trong đó, DDEA là dạng muối được cho là hấp thu tốt hơn khi dùng ngoài da [2]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành bào chế và tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin.

## **2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Nguyên liệu**

Diclofenac diethylamin (Guangzhou Yiyuan Biological Technology Co., Ltd.), carbopol 940 (Sigma-Aldrich), acetonitril (Sigma-Aldrich), acid formic (Sigma-Aldrich), triethanolamin (Trung Quốc), nước cất (Việt Nam), ethanol (Việt Nam).

### **2.2. Quy trình bào chế gel**

Cân và ngâm carbopol trong nước cho tới khi trương nở hoàn toàn (A). Hòa tan 1,16g DDEA vào trong ethanol 96% và phối hợp với các tá dược nipagin, propylen glycol cho đến khi hỗn hợp tan hoàn toàn (B). Trộn đều A và B, thêm triethanolamin và tiếp tục khuấy trộn đến khi thu được gel đồng nhất.

*Bảng 1. Công thức dự kiến của gel*

<b>STT</b>	<b>Tá dược</b>	<b>Hàm lượng (% kl/kl)</b>
1	Diclofenac diethylamin	1,16
2	Carbopol 940	0,75 – 1,50
3	Triethanolamin	2-3
4	Ethanol 96%	15-30
5	Propylen glycol	15-30
6	Glycerin	5
7	Nipagin	0,1
8	Nước	Vừa đủ 100 g

### **2.3. Thiết kế và tối ưu hoá công thức gel**

Sử dụng thiết kế Box Benhken của phần mềm Design Expert 12.0 với 3 yếu tố (biến độc lập), mỗi yếu tố 3 mức:

**Bảng 2.** Khai báo biến độc lập và biến phụ thuộc

Tên và mã hoá biến	Mức thấp	Mức trung bình	Mức cao
X <sub>1</sub> - Nồng độ chất tạo gel (% kl/kl)	0,75	1,125	1,5
X <sub>2</sub> - Hàm lượng TEA (g)	2	2,5	3
X <sub>3</sub> - Tỷ lệ EtOH/PG	0,5	1,25	2
Y <sub>1</sub> - Lượng dược chất giải phóng sau 4 giờ (µg)			
Y <sub>2</sub> - Độ nhớt (cps)			

Bảng thiết kế chi tiết thí nghiệm tối ưu hoá được thể hiện trong bảng 3. Tiến hành các thử nghiệm theo thiết kế, các mẫu thu được sẽ được đem thử nghiệm độ hoà tan trên tế bào Franz và đo độ nhớt bằng máy Brookfiel RV-DVII. Kết quả được xử lý bởi phần mềm Design Expert 12.0 để phân tích, tìm ra quy luật, xu hướng, mức độ ảnh hưởng, mối quan hệ định lượng giữa các biến độc lập và biến phụ thuộc, công thức tối ưu. Sau khi có kết quả tối ưu, tiến hành thực nghiệm kiểm chứng để xác nhận tính chính xác của giá trị dự đoán. Công thức tối ưu sẽ được đánh giá tính thấm qua da chuột và so sánh với sản phẩm đối chiếu trên thị trường (Diclofenac STELLA, số lô 351020)

### 2.3.1. Phương pháp thử độ hoà tan

Tiến hành đánh giá hàm lượng DDEA giải phóng từ gel qua màng cellulose acetate trên thiết bị khuếch tán mô phỏng tế bào khuếch tán Franz với môi trường khuếch tán là dung dịch đệm pH = 7,4. Dung dịch đệm được siêu âm trong 10 phút để loại bọt khí, sau đó đổ đầy vào khoang chứa môi trường khuếch tán của bình Franz. Cân chính xác khoảng 1,0 g gel và cho vào khoang chứa mẫu của bình Franz. Lấy mẫu tại thời điểm t = 4 giờ. Thể tích mỗi lần lấy mẫu là 1,0 ml, dịch được lọc qua màng 0,45 µm và được định lượng bằng HPLC. Bổ sung một thể tích môi trường mới bằng đúng thể tích môi trường ngay sau khi lấy mẫu. Hàm lượng dược chất giải phóng trên một đơn vị diện tích da từ gel sau khoảng thời gian 4 giờ được tính theo công thức:

$$Q = \frac{A_u}{A_s} \cdot C_s \cdot \frac{V_c}{S}$$

Q: Lượng DDEA đã giải phóng qua một đơn vị diện tích da (µg /cm<sup>2</sup>); A<sub>u</sub>: Diện tích peak của dung dịch thử (µAu.s); A<sub>s</sub>: Diện tích peak của dung dịch chuẩn (µAu.s); C<sub>s</sub>: Nồng độ dung dịch chuẩn (10 µg/ml); V<sub>c</sub>: Thể tích môi trường có trong ngăn nhận (ml); S: Diện tích tiếp xúc giữa màng và môi trường (cm<sup>2</sup>) [3].

### 2.3.2. Phương pháp đo tính thấm qua da

Tách da chuột: Chuột nhắt trắng (5 - 6 tuần tuổi) được nuôi ổn định ít nhất 7 ngày trong phòng thí nghiệm. Sau đó chuột được gây mê bằng đá CO<sub>2</sub> và cạo sạch

lông, tách lấy da lưng chuột với kích thước khoảng 3 x 3 cm, lọc tách bỏ phần mỡ dưới da. Rửa sạch bằng nước muối sinh lý và soi dưới kính hiển vi để đảm bảo da chuột không bị tổn thương/thủng, sử dụng trong vòng 3 giờ sau khi tách. Đặt da chuột lên thiết bị (tránh làm rách), sau đó cân chính xác khoảng 1,0 g gel và cho vào khoang chứa mẫu của bình Franz. Dung môi thử nghiệm là hệ đệm phosphat pH = 7,4. Mẫu dịch đem định lượng được lấy vào các thời điểm: 3h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h. Thể tích mỗi lần lấy mẫu là 1,0 ml, dịch được lọc qua màng 0,45 µm và được định lượng bằng phương pháp HPLC. Bổ sung một thể tích môi trường mới bằng đúng thể tích môi trường ngay sau khi lấy mẫu. Hàm lượng dược chất giải phóng theo thời gian được tính theo công thức:

$$Q_1 = \frac{A_u}{A_s} \cdot C_s \cdot \frac{V_c}{S}; \quad Q_2 = \frac{A_u}{A_s} \cdot C_s \cdot \frac{V_c}{S} + \left( AR_{t1} \cdot \frac{V_s}{V_c} \right); \quad Q_n = \frac{A_u}{A_s} \cdot C_s \cdot \frac{V_c}{S} + \sum_{i=1}^{n-1} \left( AR_{t_{n-1}} \cdot \frac{V_s}{V_c} \right)$$

$Q_1, Q_2, \dots, Q_n$ : tổng lượng DDEA đã giải phóng qua một đơn vị diện tích da (µg/cm<sup>2</sup>);  $A_u$ : Diện tích peak của dung dịch thử tại các thời điểm  $t = 3, 4, 5, 6, 7, 8$  giờ;  $A_s$ : Diện tích peak của dung dịch chuẩn (µAu.s);  $C_s$ : Nồng độ dung dịch chuẩn (10 µg/ml);  $AR$ : Lượng dược chất phóng thích (µg/ml);  $V_c$ : Thể tích môi trường có trong ngăn nhận (ml);  $V_s$ : Thể tích môi trường lấy ra tại các thời điểm  $t$  (ml);  $S$ : Diện tích tiếp xúc giữa màng và môi trường (cm<sup>2</sup>) [3].

**Hệ số tương đương ( $f_2$ )** được sử dụng để so sánh sự tương đương giữa các đường biểu diễn phóng thích dược chất, hai đồ thị phóng thích dược chất được xem là tương đương khi  $f_2$  đạt trong khoảng 50 – 100. Hệ số  $f_2$  được tính theo công thức:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^{t=n} (\bar{R}_t - \bar{T}_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

$T$ : Thời điểm lấy mẫu.  $N$ : Số thời điểm của mỗi mẫu.  $\bar{R}_t$ : Giá trị trung bình của thuốc thử tại thời điểm  $t$ .  $\bar{T}_t$ : Giá trị trung bình của thuốc đối chiếu tại thời điểm  $t$  [3].

### 2.3.3. Định lượng DDEA bằng phương pháp HPLC

Máy HPLC Waters e2695. Cột sắc ký Reliant C18 5µm (4.6x250 mm Column). Pha động là hỗn hợp acid formic 0,1% (dung môi A) và acetonitril (dung môi B), tỷ lệ dung môi A/B là 35/65 (v/v), chế độ đẳng dòng. Tốc độ dòng 1 ml/phút, nhiệt độ cột 25 °C. Thời gian chạy là 30 phút. Thể tích tiêm mẫu 10µl. Bước sóng phát hiện 276 nm.

## 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

### 3.1. Kết quả phân tích sự ảnh hưởng của các yếu tố và mô hình dự đoán.

Tiến hành thực nghiệm theo bảng thiết kế Box - Benhken. Kết quả thực nghiệm và phân tích mô hình dự đoán được thể hiện trong bảng 3 và bảng 4.

**Bảng 3.** Kết quả của các thử nghiệm theo thiết kế Box Behnken

STT	Nồng độ gel	Hàm lượng TEA	EtOH/PG	Lượng dược chất giải phóng sau 4h	Độ nhớt
1	1,125	2,00	2,00	1241,41	38400
2	1,125	3,00	0,50	977,83	41400
3	1,125	2,50	1,25	1133,01	40733
4	1,50	2,50	2,00	1013,02	64800
5	1,50	2,00	1,25	963,97	55000
6	1,50	3,00	1,25	922,45	56400
7	0,75	2,00	1,25	1247,06	20000
8	0,75	3,00	1,25	1091,41	14600
9	1,50	2,50	0,50	865,59	67600
10	0,75	2,50	0,50	1204,95	16600
11	0,75	2,50	2,00	1441,71	13400
12	1,125	2,50	1,25	1047,06	47000
13	1,125	2,50	1,25	1307,35	38200
14	1,125	2,00	0,50	1033,03	46000
15	1,125	3,00	2,00	1094,80	53400

**Bảng 4.** Kết quả phân tích các mô hình dự đoán

Biến phụ thuộc	Hàm luyện mạng	R <sup>2</sup>	Predicted R <sup>2</sup>	Adequate precision	Giá trị p
Lượng dược chất giải phóng sau 4 giờ	Hàm nghịch đảo	0,8175	0,7278	12,6218	0,0002
Độ nhớt	Hàm lũy thừa	0,9081	0,8131	14,9317	0,0001

Kết quả phân tích cho thấy, các mô hình dự đoán đều có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0005$ ), và phương trình hồi qui mô tả tốt với dữ liệu đầu vào ( $R^2 > 0,8$ , predicted  $R^2 > 0,7$ ). Giá trị của Adequate precision lớn hơn 12 cho thấy, mô hình có ý nghĩa và khả năng dự đoán tốt.

### 3.2. Ảnh hưởng của các biến độc lập đối với lượng dược chất giải phóng

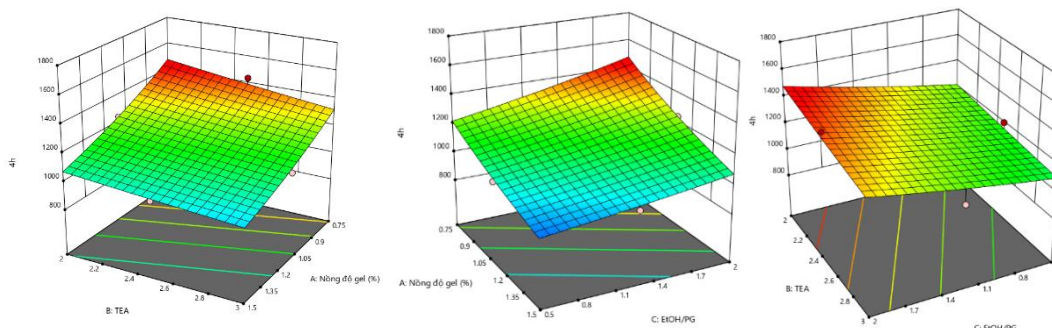
Sự ảnh hưởng của các biến độc lập tới lượng dược chất được giải phóng sau 4 giờ được thể hiện trong bảng 5 và hình 1.

**Bảng 5.** Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới lượng dược chất được giải phóng

	Tổng bình phương	Bậc tự do	Trung bình bình phương	Giá trị F	Giá trị p
Mô hình	1,852E-07	3	6,173E-08	16,42	0,0002
A-Nồng độ gel	1,306E-07	1	1,306E-07	34,75	0,0001
B-TEA	1,309E-08	1	1,309E-08	3,48	0,0889
C-EtOH/PG	4,150E-08	1	4,150E-08	11,04	0,0068
Lack of Fit	2,293E-08	9	2,547E-09	0,2766	0,9296

Phương trình mô tả lượng dược chất giải phóng sau 4 giờ:  $1/Y (\mu\text{g}) = 0,000456 + 0,000341*A + 0,000081*B - 0,000096*C$ .

Phương trình mô tả có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,0002$ ;  $R^2 = 0,8175$ . Do vậy phương trình được lựa chọn để tối ưu hoá biến lượng dược chất giải phóng sau 4 giờ.



**Hình 1.** Bề mặt đáp ứng của lượng chất giải phóng sau 4h theo các biến đầu vào

Đối với dạng bào chế gel, loại tá dược lựa chọn để tạo gel là yếu tố rất quan trọng. Có nhiều loại tá dược thường được sử dụng như natri carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, carbopol. So với khác polyme khác, carbopol có nhiều ưu điểm như nồng độ tạo gel thấp, độ nhớt cao, cho tốc độ giải phóng dược chất tốt [4-5] chính vì vậy, carbopol 940 được lựa chọn để làm tá dược tạo gel.

Carbopol là loại polyme thân nước, với nồng độ thường được khuyến cáo để tạo gel là 0.5-2.0% [6]. Trong khảo sát của chúng tôi, khi có thêm các dung môi kém phân cực hơn nước như ethanol, PG làm cho độ nhớt của gel thấp hơn so với môi trường nước, đặc biệt khi nồng độ các chất này vượt quá 50% làm cho gel loãng và

giảm khả năng bám dính trên da. Khi đánh giá sơ bộ với nồng độ 2%, độ nhớt của gel quá cao, hơn nữa sau khi sử dụng trên da, gel để lại cặn khi dung môi bay hơi. Do vậy, nồng độ carbopol được lựa chọn để khảo sát là 0,75-1,5%. Kết quả phân tích cho thấy, yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất là nồng độ carbopol ( $p < 0,0005$ ), và sự ảnh hưởng này theo xu hướng: Nồng độ carbopol càng tăng, lượng hoạt chất giải phóng càng chậm. Nguyên nhân có thể do độ nhớt càng cao, sự giải phóng hoạt chất sẽ chậm lại.

Ethanol và PG được sử dụng trong công thức không chỉ với mục đích làm tăng độ tan của dược chất, tăng tính thấm qua da, mà còn sử dụng để ổn định gel. Trong dung môi nước, gel kém bền và dễ bị kết tủa do gốc diethylamin phản ứng tạo tủa với nhóm acid công thức của carbopol, chính vì vậy việc kiểm soát pH và sử dụng dung môi như ethanol, rượu đa chức sẽ giảm được tương kỵ này [6]. Vì vậy, chúng tôi sử dụng 2 chất này với hàm lượng 45% trong công thức. Kết quả phân tích cho thấy, tỷ lệ EtOH/PG ảnh hưởng theo xu hướng: Tỷ lệ EtOH/PG càng tăng, lượng hoạt chất giải phóng cũng tăng theo ( $p < 0,01$ ). Điều này có thể giải thích bởi ethanol có độ nhớt thấp hơn so với PG, làm dễ thấm ướt màng ethyl cellulose trên tế bào Franz và giúp DDEA dễ dàng giải phóng khỏi gel. Do vậy, càng sử dụng nhiều EtOH trong giới hạn khảo sát, tốc độ giải phóng DDEA càng tăng.

Yếu tố còn lại là lượng TEA, trong giới hạn khảo sát TEA có ảnh hưởng tới lượng hoạt chất giải phóng (có mặt trong phương trình hồi quy) nhưng không có ý nghĩa thống kê.

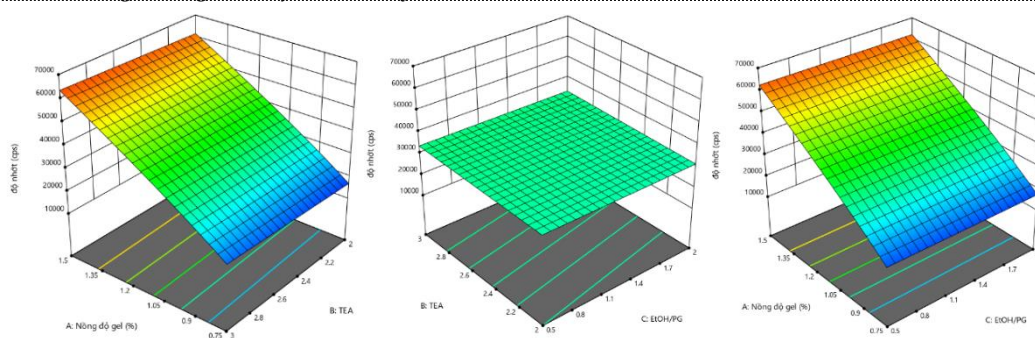
### 3.3. Kết quả phân tích ảnh hưởng của các biến độc lập đối với độ nhớt

Sự ảnh hưởng của các biến độc lập tới độ nhớt được thể hiện trong bảng 6 và hình 2.

**Bảng 6.** Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới độ nhớt

	Tổng bình phương	Bậc tự do	Trung bình bình phương	Giá trị F	Giá trị p
Mô hình	3,882E+11	3	1,294E+11	36,23	< 0,0001
A-Nồng độ gel	3,873E+11	1	3,873E+11	108,45	< 0,0001
B-TEA	8,598E+08	1	8,598E+08	0,2407	0,6333
C-EtOH/PG	3,359E+07	1	3,359E+07	0,0094	0,9245
Lack of Fit	3,508E+10	9	3,898E+09	1,85	0,3994

## Tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin



Hình 2. Bề mặt đáp ứng của độ nhớt theo các biến đầu vào

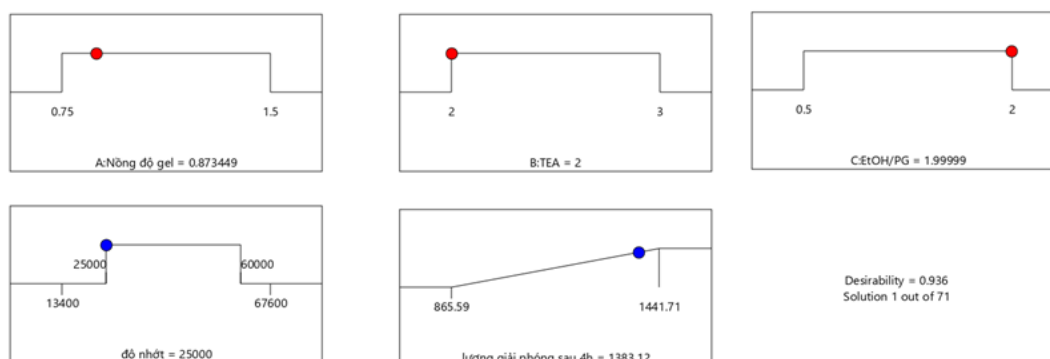
Phương trình mô tả độ nhớt phụ thuộc vào biến đầu vào:  $Y^{1,2} \text{ (cps)} = -359058 + 586775 \cdot A + 20734 \cdot B - 2731 \cdot C$

Phương trình mô tả có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ ;  $R^2 = 0,9081$ . Do vậy phương trình trên được lựa chọn để tối ưu hoá biến lượng độ nhớt.

Với biến phụ thuộc là độ nhớt, trong 3 yếu tố khảo sát, chỉ có nồng độ carbopol ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê theo xu hướng: Nồng độ carbopol càng cao, độ nhớt càng tăng ( $p < 0,0001$ ). Tỷ lệ EtOH/PG trong giới hạn khảo sát ảnh hưởng ít nhất tới độ nhớt và không có ý nghĩa thống kê, ảnh hưởng theo xu hướng: Càng tăng tỷ lệ EtOH/PG thì độ nhớt càng giảm. Mặc dù càng tăng nồng độ ethanol càng làm loãng gel vì carbopol trương nở trong nước và kém trương nở trong ethanol, tuy nhiên có thể do lượng nước được sử dụng trong các công thức khảo sát khoảng 50%, và lượng nước này đủ để làm trương nở hoàn toàn carbopol sử dụng. Vì vậy, tỷ lệ EtOH/PG thay đổi trong giới hạn khảo sát (nhưng tổng lượng là 45%) ảnh hưởng ít tới độ nhớt.

### 3.4. Tối ưu hoá công thức gel

Mục tiêu nghiên cứu là xác định được công thức tối ưu hoá để tốc độ giải phóng được nhiều nhất và độ nhớt trong giới hạn cho phép. Việc tối ưu hoá được thực hiện dựa trên mô hình liên quan nhân quả đã thiết lập, được thể hiện thông qua phương trình mô tả và các hệ số ảnh hưởng.



Hình 3. Hàm kỳ vọng và điều kiện tối ưu hoá



Với kết quả của phân tích ảnh hưởng của các yếu tố tới tốc độ giải phóng dược chất và độ nhớt, các phương trình hồi quy thu được mô tả tốt các dữ liệu đầu vào và có khả năng dự đoán tốt ( $p < 0,005$ ;  $R^2 > 0,8$ ; adequate precision  $> 12$ ). Tiến hành tối ưu hoá theo hàm kỳ vọng mong (hình 3) thu được kết quả là: Nồng độ carbopol 8,75%, lượng TEA 2 g, tỷ lệ EtOH/PG là 2/1. Tiến hành thí nghiệm kiểm chứng kết quả tối ưu hoá được đề xuất, lặp lại 3 lần và lấy trung bình. Kết quả cho thấy sự khác biệt giữa thực nghiệm và dự đoán là không đáng kể ( $< 5\%$ ).

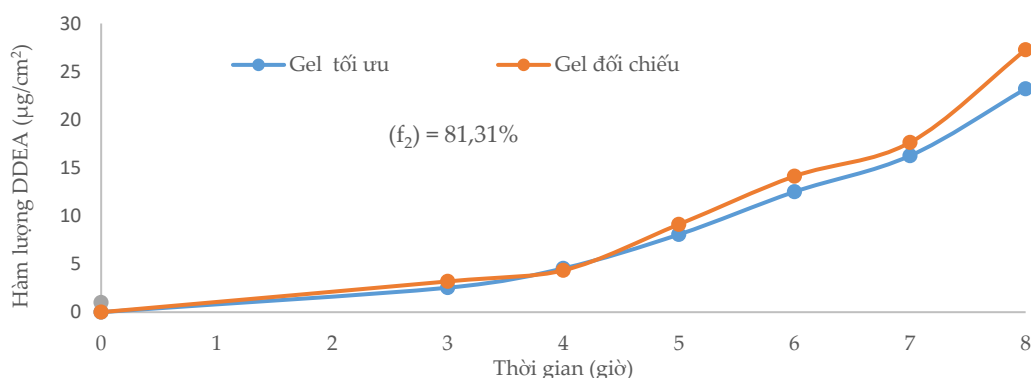
**Bảng 7.** Công thức tối ưu và kết quả thử nghiệm kiểm chứng

STT	Công thức tối ưu (% kl/kl)		Lượng dược chất giải phóng sau 4 giờ ( $\mu\text{g}$ )		Độ nhớt (cps)	
			Dự đoán	Thực nghiệm (mean $\pm$ SD)	Dự đoán	Thực nghiệm (mean $\pm$ SD)
1	Diclofenac diethylamin	1,16	1383,12	1361,17 $\pm$ 26,77	25000	25066,66 $\pm$ 416,33
2	Carbopol 940	0,873				
3	Triethanolamin	2				
4	Ethanol 96%	30				
5	Propylen glycol	15				
6	Glycerin	5				
7	Nipagin	0,1				
8	Nước	Vđ 100g				
RSD (%)				1,97		1,66

### 3.5. Đánh giá tốc độ giải phóng của công thức tối ưu qua da

Kết quả thử nghiệm giải phóng dược chất qua da của công thức tối ưu và chế phẩm đối chiếu (Diclofenac STELLA) trên thị trường được trình bày trong hình 4.

### Tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin



**Hình 4.** Đồ thị biểu diễn hàm lượng dược chất giải phóng của công thức gel tối ưu với gel đối chiếu

Đối với những chế phẩm dạng bán rắn (gel, thuốc mỡ, kem), việc đánh giá thử nghiệm giải phóng hoạt chất có thể được đánh giá thông qua màng ethyl cellulose (*in vitro*) hoặc thử nghiệm trên da chuột, heo (*ex vivo*) [3]. Trong đó, thử nghiệm đánh giá tính thấm qua da động vật thường được áp dụng để đánh giá vì gần với tính chất của da người hơn so với màng ethyl cellulose. Kết quả thử nghiệm cho thấy, trong 3 giờ đầu tiên, ở cả 2 chế phẩm lượng dược chất thấm qua da rất chậm. Tuy nhiên, từ thời điểm 4 giờ, lượng dược chất giải phóng tăng mạnh và tuyến tính (nếu chỉ tính các điểm 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, thì giá trị  $R^2$  của 2 đường biểu diễn giải phóng của gel tối ưu và gel đối chiếu lần lượt là 0,9869 và 0,9699). Nguyên nhân là trong 3 giờ đầu, lượng hoạt chất thấm qua da chưa ổn định và chậm (giai đoạn tiềm thời). Sau 4 giờ, lượng hoạt chất đã thấm bão hoà qua da chuột, chuyển qua giai đoạn giải phóng ổn định và tuyến tính [3].

Dựa vào kết quả giải phóng hoạt chất ở các thời điểm, hệ số tương đương tính được là  $(f_2) = 81,31\%$ . Từ đó, có thể kết luận không có sự khác biệt về lượng hoạt chất được giải phóng giữa 2 chế phẩm.

## 4. KẾT LUẬN

Đã tiến hành tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin với các thông số: Nồng độ carbopol 8,75%, lượng TEA 2 g, tỷ lệ EtOH/PG là 2/1. Tiến hành thử nghiệm đánh giá tính thấm qua da cho thấy, không có sự khác biệt về sự giải phóng hoạt chất của gel tối ưu so với gel đối chiếu.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- [1]. Bộ Y Tế (2018). *Dược thư quốc gia Việt Nam*. NXB Y học, tr. 515-518.
- [2]. Pradal J, Vallet CM, Frappin G, Bariguan F, Lombardi MS (2019). Importance of the formulation in the skin delivery of topical diclofenac: Not all topical diclofenac formulations are the same. *J Pain Res*. 2019 Apr 12;12:1149-1154.
- [3]. Lê Hậu (2021). *Thử nghiệm hoà tan trong nghiên cứu phát triển và sản xuất dược phẩm*. NXB Y Học, tr.215-230.
- [4]. Vishwajeet Ghorpade, Kailas Mali, Remeth Dias, Prashant Karande (2012). Carbopol and Sodium Carboxymethylcellulose Based Methylsulfonylmethane Gels for Treatment of Osteoarthritis: *In-vitro* and *In-vivo* Evaluation. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 2012; 46(3):235-242.
- [5]. Marwa H Shukr, Ghada F Metwally (2013). Evaluation of Topical Gel Bases Formulated with Various Essential Oils for Antibacterial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. December 2013; 12 (6): 877-884.
- [6]. Raymond C Rowe, Paul J Sheskey, Marian E Quinn (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients sixth edition*. Pharmaceutical Press, 110-114.

**OPTIMIZATION OF TOPICAL HYDROGEL FORMULATION OF DICLOFENAC DIETHYLAMINE**

**Huynh Thi Như Quỳnh, Hoàng Thi Thu Huyền,  
Huynh Van Chung, Lê Trung Khoang\***

Faculty of Pharmacy, University of Ban Me Thuot

\* Email: trungkhoang@gmail.com

**ABSTRACT**

The aim of the study is to optimize a gel formulation for Diclofenac diethylamine (DDEA). The Box-Behnken design was used with 3 factors: carbopol concentration, ethanol/propylenglycol ratio (EtOH/PG) and amount of triethanolamine (TEA); Each factor was conducted at 3 levels: low, medium, high. The dependent variable was the amount of DDEA released after 4 hours, and the viscosity. The optimal conditions were determined: carbopol concentration 8.75%, 2 g TEA, EtOH/PG ratio of 2/1. The optimal formulation was replicated three times to verify, and the results showed that there was not difference between prediction and reality (< 5%).

### Tối ưu hoá công thức gel diclofenac diethylamin

The results of permeability of mouse skin showed that, there was no difference in the release rate of the optimal formulation and the control gel ( $f_2 = 81.31\%$ ).

**Keywords:** carbopol, diclofenac diethylamin, gel, optimization.



**Huỳnh Thị Như Quỳnh** sinh năm 1987. Bà tốt nghiệp đại học ngành công nghệ Hóa học tại trường Đại học Lạc Hồng; nhận bằng thạc sĩ Kỹ thuật Hóa học tại Đại học Bách khoa TP. HCM. Hiện nay, bà giảng dạy và nghiên cứu tại Khoa Dược – Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột.

*Lĩnh vực nghiên cứu: Công nghệ hóa học, bào chế dược liệu*



**Hoàng Thị Thu Huyền** sinh năm 1989. Bà tốt nghiệp dược sĩ đại học ngành Bào chế - công nghiệp dược tại trường Đại học Dược Hà Nội; nhận bằng thạc sĩ Dược chuyên ngành Bào chế tại Đại học Y Dược TP. HCM. Hiện nay, bà giảng dạy và nghiên cứu tại Khoa Dược – Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột.

*Lĩnh vực nghiên cứu: Bào chế và chiết xuất dược liệu*



**Huỳnh Văn Chung** sinh năm 1990. Ông tốt nghiệp Đại học tại trường Đại học Quy Nhơn, ngành sư phạm Hóa; nhận bằng thạc sĩ Hóa phân tích tại trường Đại học Khoa học, Đại học Huế. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại Khoa Dược – Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột.

*Lĩnh vực nghiên cứu: Hóa phân tích – Kiểm nghiệm*



**Lê Trung Khoáng** sinh năm 1989. Ông tốt nghiệp dược sĩ đại học ngành Bào chế - công nghiệp dược tại trường Đại học Dược Hà Nội; nhận bằng thạc sĩ Dược, chuyên ngành Dược lý - Dược lâm sàng tại Đại học Y Dược TP. HCM. Hiện nay, ông giảng dạy và nghiên cứu tại Khoa Dược – Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột.

*Lĩnh vực nghiên cứu: Dược lý - dược lâm sàng, bào chế dược liệu*